

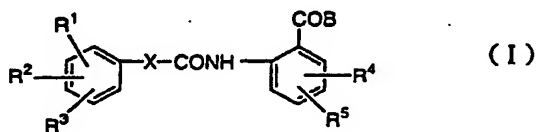
PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 C07C 237/42, A61K 31/165	A1	(11) 国際公開番号 WO97/09301 (43) 国際公開日 1997年3月13日(13.03.97)									
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02415</p> <p>(22) 国際出願日 1996年8月29日(29.08.96)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <table border="0"><tr><td>特願平7/267629</td><td>1995年9月7日(07.09.95)</td><td>JP</td></tr><tr><td>特願平7/354952</td><td>1995年12月27日(27.12.95)</td><td>JP</td></tr><tr><td>特願平8/37035</td><td>1996年1月18日(18.01.96)</td><td>JP</td></tr></table> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒399 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 原田 弘(HARADA, Hiromu)(JP/JP) 〒399-74 長野県東筑摩郡四賀村中川8054 Nagano, (JP) 草間 寛(KUSAMA, Hiroshi)(JP/JP) 〒399 長野県松本市寿台2-8-13 Nagano, (JP) 野中義功(NONAKA, Yoshinori)(JP/JP) 〒399-82 長野県南安曇郡豊科町大字豊科4951-2 フレグランス花みずきC-202 Nagano, (JP)</p>		特願平7/267629	1995年9月7日(07.09.95)	JP	特願平7/354952	1995年12月27日(27.12.95)	JP	特願平8/37035	1996年1月18日(18.01.96)	JP	<p>鎌田晃爾(KAMATA, Koji)(JP/JP) 〒390 長野県松本市大字島内4363-1 フレグランスメロディA-101 Nagano, (JP) 布袋之彦(HOTEI, Yukihiro)(JP/JP) 〒399-83 長野県南安曇郡穂高町大字有明2105-387 コーポ山地205号 Nagano, (JP) 伊與部亮(IYUBE, Akira)(JP/JP) 〒399-83 長野県南安曇郡穂高町大字穂高5049-6 MEDIOホタカA-101 Nagano, (JP) 藤倉秀紀(FUJIKURA, Hideki)(JP/JP) 〒390 長野県松本市大字島内5000-3 サンライフ犬飼A-202 Nagano, (JP) 佐藤文康(SATO, Fumiyasu)(JP/JP) 〒390 長野県松本市筑摩2-12-3 Nagano, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
特願平7/267629	1995年9月7日(07.09.95)	JP									
特願平7/354952	1995年12月27日(27.12.95)	JP									
特願平8/37035	1996年1月18日(18.01.96)	JP									
<p>(54)Title: 2-ACYLAMINO BENZAMIDE DERIVATIVES AND PREVENTIVE AND REMEDY FOR DISEASES CAUSED BY THE SUPERMULTIPLICATION OF VASCULAR INTIMAL CELLS</p> <p>(54)発明の名称 2-アシルアミノベンズアミド誘導体および血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤</p> <div data-bbox="630 1396 974 1501"></div> <p>(57) Abstract</p> <p>2-Acylbenzamide derivatives represented by general formula (I), (wherein R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ represent each hydrogen, etc.; X represents vinylene, etc.; and B represents -N(R⁶)(R⁷) (wherein R⁶ and R⁷ represent each hydrogen, etc.), -NH-(CH₂)_n-A-R⁸ (wherein A represents a single bond, etc.; and R⁸ represents hydroxy, etc.) or hydroxyamino, which is useful as a preventive and remedy for diseases caused by the supermultiplication of vascular intimal cells.</p>											

(57) 要約

本発明は、血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防及び治療剤として有用な、一般式



(R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子等、 X はビニレン基等であり、 B は一般式 $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ (R^6 、 R^7 は水素原子等)、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{A}-\text{R}^8$ (A は単結合等、 R^8 は水酸基等)、又はヒドロキシアミノ基である)で表される2-アシルベンズアミド誘導体に関するものである。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LR	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BE	ベルギー	GR	ギリシャ	MC	モナコ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SS	ス威士ランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
BR	ブラジル	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CC	中央アフリカ共和国	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CG	コンゴ	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KR	韓国	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KZ	カザフスタン	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CM	カメルーン			NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン
CN	中国					VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国						

明 細 書

2-アシルアミノベンズアミド誘導体および血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤

5

技 術 分 野

本発明は、血管内膜細胞の過剰増殖抑制作用を有し、医薬品として有用な2-アシルアミノベンズアミド誘導体に関するものである。

10

技 術 背 景

何らかの原因により血管が狭窄した場合、血液の循環が阻害され虚血性の状態を呈し、例えば、この現象が冠動脈で起こると、ときに狭心症や心筋梗塞等の虚血性症状を招く。現在、粥腫性冠動脈狭窄部をバルーンカテーテルで開大する経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, 以下PTCAという) や狭窄部位の病変組織を選択的に切削するDCA (directional coronary atherectomy) 等がこのような血管の狭窄に起因する虚血性心疾患において、非常に重要で簡便な治療方法として知られ、臨床的に施行されている。

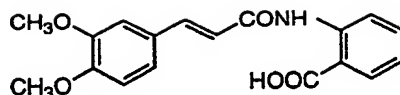
15

20

ところが、例えば、PTCAにおいては、バルーンカテーテルによる開大に伴い血管内膜が損傷し、その損傷部位修復のための血管内膜細胞の増殖が過剰になると再狭窄を起こす。DCAやステントの場合もPTCA同様に、その施行時または装着時に血管内膜が損傷され、過剰な血管内膜細胞の増殖が惹起されると再狭窄を招く。また、何らかの原因により血管への脂質の蓄積や血管内膜における細胞の増殖、さらにはコラーゲン蓄積が起こり、動脈硬化が進行すると、閉塞をきたす。このような状態を放置しておくと、再度狭心症や心筋梗塞等の重篤な事態に進展する危険性がある。

25

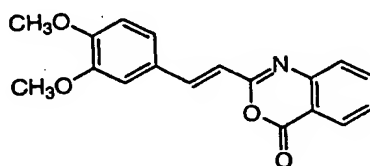
現在、PTCA後の再狭窄の予防および治療剤としては、式



5

で表される 2 - (3 , 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) 安息香酸 (一般名 :
トラニラスト) が臨床開発されている。しかしながら、PTCA は、その術後の
再狭窄が約 30 ~ 40 % と高い割合で発症するという課題を抱えており、術後に
トラニラストを投与した場合でも、有意に再狭窄が抑制されてはいるが、約 10
10 ~ 15 % で再狭窄が観察されており、更なる改善が望まれるものである。また、
トラニラストは 1 日の所用量が 600 mg とアレルギー性疾患に対する所用量 (
300 mg) に比べ高用量であり、少なくとも再狭窄の発現する可能性が高い術
後 3 ~ 6 カ月は継続して長期に亘り服用するのが望ましいため、服薬管理上煩わ
しさを伴うものである。その上、トラニラストは式

15

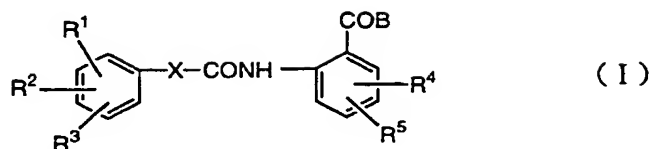


20 で表されるトラニラストの脱水閉環体に容易に変化する性質を有しており、上記
脱水閉環体はトラニラスト製造上、副生成物として生成し易く、また、加熱等
によってもトラニラストから生成する。このようにして副生した上記脱水閉環体は
、再結晶等の通常の精製方法では除去されにくく、トラニラストの精製を非常に
困難ならしめていた。更に、近年、食生活の変化等の要因により、冠動脈の狭窄
25 を呈する患者が増加傾向にあり、PTCA や DCA 等の施行頻度も増加しつつあ
ることより、上記のような血管内膜細胞の異常増殖に対してより優れた効果を示
し、より安定性の高い薬剤の開発が大いに囑望されている。

発 明 の 開 示

本発明の化合物は、一般式

5

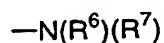


10

15

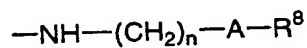
〔式中の R^1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、 X はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結合であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 B は一般式

20



(式中の R^6 及び R^7 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である) で表される基、一般式

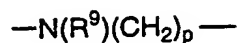
25



〔式中の A は単結合、一般式



(式中のmは2～6の整数である)で表される基または一般式



5 (式中の R^9 は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、 p は2～6の整数である)で表される基であり、 R^8 は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 n は2～6の整数である]
10]で表される基またはヒドロキシアミノ基である]で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体及びそれらの薬理学的に許容される塩に関するものである。

本発明は当該2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬に関するものである。

本発明は当該2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防
15 および治療剤に関するものである。

本発明は当該2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩を投与することによる血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療方法に関するものである。

本発明は血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療用の製剤の製造のための当該2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩の使用に関するものである。
20

更に、本発明は当該2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤としての使用に関するものである。
25

発明を実施するための最良の形態

ここで、本発明の前記一般式(I)で表される化合物において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基

、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。

低級アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。

アラルキル基とは、フェニル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基で置換された前記低級アルキル基をいい、アラルキルオキシ基とは、前記芳香族炭化水素基で置換された前記低級アルコキシ基をいい、シクロアルキル基とは3～7員環の環状アルキル基をいい、シクロアルキルアルキル基とは前記シクロアルキル基で置換された前記低級アルキル基をいい、シクロアルキルアルコキシ基とは前記シクロアルキル基で置換された前記低級アルコキシ基をいう。

また、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子をいい、低級アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等の直鎖状又は枝分かれ状の炭素数2～7のアルキルカルボニル基をいい、低級アルキルスルホン基とは、メタンスルホン基、エタンスルホン基等の直鎖状又は枝分かれ状の炭素数1～6のアルキルスルホン基をいう。

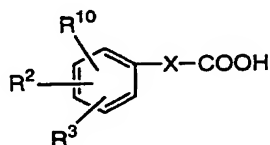
酸素原子を介する低級アルキレン基とはメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基等の酸素原子を含む炭素数1～6のアルキレン基をいう。

本発明の前記一般式(I)で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩は、一部公知化合物を含み文献に記載されており、これらの文献(例えば、*Egypt. J. Chem.* , 21巻, 2号,

115～131ページ(1978年)、Egypt. J. Chem., 28巻,
 3号, 235～238ページ(1985年)、Egypt. J. Chem., 3
 2巻, 6号, 651～660ページ(1991年)、特開昭47-2927号、
 特開昭61-36273号、特開昭63-295543号、特開昭63-295
 544号、特開平1-26543号、Indian J. Chem., 13巻,
 4号, 326～328ページ(1975年)、Indian J. Chem.,
 20B巻, 5号, 394～397ページ(1981年)、Bull. Trav.
 Soc. Pharm. Lyon, 17巻, 4号, 143～148号(1973年
)、U. A. R. Chem., 13巻, 4号, 379～390ページ(1970
 10 年)、J. Chem. U. A. R., 12巻, 1号, 57～68ページ(196
 9年)、米国特許第3192214号、英国特許公開第1099829号、Sy
 nthesis, 12巻, 977～979ページ(1981年)、J. Med.
 Chem., 9巻, 16号, 809～812ページ(1966年)、J. Med
 . Chem., 12巻, 1号, 164～166ページ(1969年)、Chem
 15 . Pharm. Bull., 22巻, 3号, 623～627ページ(1974年
)、J. Chem. Soc., 4420～4421ページ(1956年)、J.
 Chem. Soc. C, 24巻, 2290～2295ページ(1966年)、R
 ev. Roum. Chim., 22巻, 8号, 1217～1223ページ(19
 77年)、Rev. Roum. Chim., 24巻, 11-12号, 1509～
 20 1520ページ(1979年)等)記載の方法またはこれらと類似の方法、また
 は他の公知な方法を組み合わせることにより製造することができる。

例えば、本発明の化合物は、一般式

25



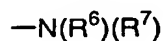
(II)

(式中のR¹⁰は水素原子、ハロゲン原子、保護基を有する水酸基、低級アルキル
 基、低級アルコキシ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロア

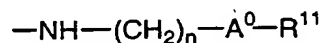
ルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、保護基を有するモノ低級アルキル置換されていてもよいアミノ基、ジ低級アルキル置換アミノ基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、 R^2 、 R^3 および X は前記と同じ意味をもつ) で表されるカルボン酸誘導体またはその酸ハライド、活性エステル等の反応性官能的誘導体と、一般式



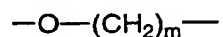
[式中の B^0 は一般式



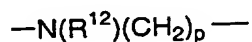
(式中の R^6 及び R^7 は前記と同じ意味をもつ) で表される基、一般式



[式中の A^0 は単結合、一般式



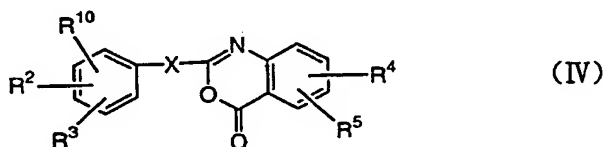
(式中の m は前記と同じ意味をもつ) で表される基または一般式



(式中の R^{12} は水素原子または置換基として水酸基、保護基を有するモノ低級アルキル置換されていてもよいアミノ基またはジ低級アルキル置換アミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、 p は前記と同じ意味をもつ) で表される基

であり、 R^{11} は水酸基、保護基を有するモノ低級アルキル置換されていてもよいアミノ基またはジ低級アルキル置換アミノ基であり、 n は前記と同じ意味をもつ〕で表される基またはヒドロキシアミノ基であり、 R^4 および R^5 は前記と同じ意味をもつ〕で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体とを、不活性溶媒中、塩基の存在下、脱水剤または縮合剤の存在下または非存在下に反応させ、必要に応じ、保護基を除去することにより製造することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、一般式

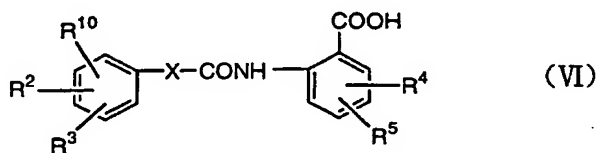


(式中の R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} および X は前記と同じ意味をもつ) で表される化合物と、一般式



(式中の B^0 は前記と同じ意味をもつ) で表されるアミン化合物とを、不活性溶媒中で反応させ、必要に応じ、保護基を除去することにより製造することができる。

また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、一般式

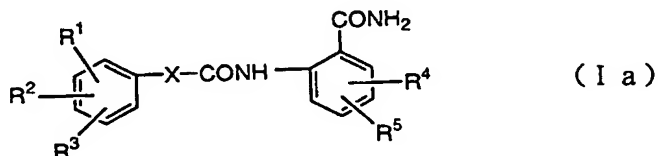


(式中の R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} および X は前記と同じ意味をもつ) で表される 2-アシルアミノ安息香酸誘導体またはその反応性官能的誘導体と前記一般式 (V) で表されるアミン化合物とを、不活性溶媒中、塩基の存在下、脱水剤

または縮合剤の存在下または非存在下に反応させ、必要に応じ、保護基を除去することにより製造することができる。

例えば、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のうち、一般式

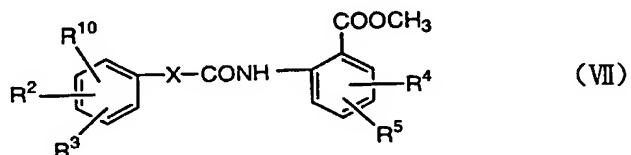
5



10

(式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および X は前記と同じ意味をもつ) で表される化合物は、一般式

15

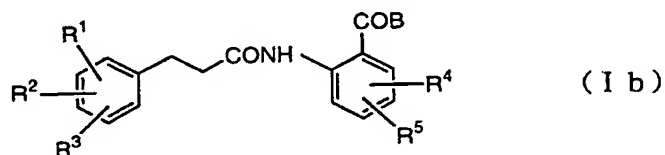


(式中の R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} および X は前記と同じ意味をもつ) で表される 2-アシルアミノ安息香酸エステル誘導体をアンモニアのメタノール溶液と触媒量のシアン化ナトリウムの存在下、封管中加熱下に反応させ、必要に応じ、保護基を除去することにより製造することができる。

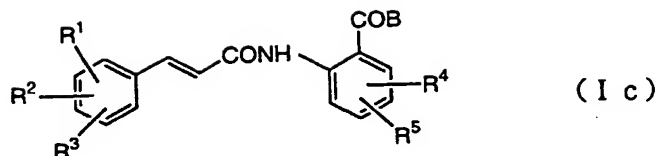
20

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のうち、一般式

25



(式中の B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同じ意味をもつ) で表される化合物は、一般式



5

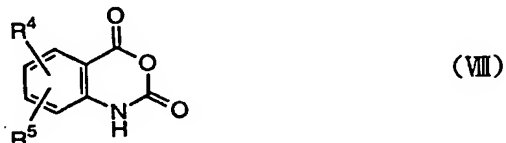
(式中のB、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同じ意味をもつ) で表される化合物を水素気流下、パラジウム炭素等の触媒を用いて還元することにより製造することができる。

10

前記製造方法において原料物質として用いられる前記一般式 (I I) および (V) で表される化合物は、市販品として購入するか、文献記載の公知の方法またはそれと類似の方法により製造することができる。

また、前記製造方法において原料物質として用いられる前記一般式 (I I I) で表される化合物は、市販品として購入するか、一般式

15



20

(式中の R^4 および R^5 は前記と同じ意味をもつ) で表される無水イサト酸誘導体と、または一般式



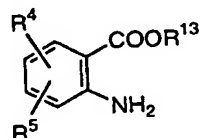
25

(式中の R^4 および R^5 は前記と同じ意味をもつ) で表されるアントラニル酸誘導体を塩化チオニルで処理した後、前記一般式 (V) で表されるアミン化合物と不活性溶媒中、塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。

前記製造方法において原料物質として用いられる前記一般式 (I V) で表され

る化合物は、文献記載の公知の方法またはそれと類似の方法、または前記一般式 (I I) で表されるカルボン酸誘導体またはその酸ハライド、活性エステル等の反応性官能的誘導体と、一般式

5



(X)

(式中の R^{13} は水素原子またはアルキル基であり、 R^4 および R^5 は前記と同じ意味をもつ) で表されるアントラニル酸誘導体とを、不活性溶媒中、塩基の存在下、脱水剤または縮合剤の存在下または非存在下に反応させ、所望によりエステル基を加水分解してカルボキシル基に変換し、前記一般式 (V I) で表される 2-アシルアミノ安息香酸誘導体を得た後、不活性溶媒中、無水酢酸等の脱水剤または縮合剤の存在下に閉環させるか、または加熱下で脱水閉環させることにより製造することができる。

15

前記製造方法において原料物質として用いられる前記一般式 (V I I)、(I X) および (X) で表される化合物は、市販品として購入するか、文献記載の公知の方法またはそれと類似の方法により製造することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体のうち、アミノ基、置換アミノ基、水酸基またはカルボキシル基を有する化合物は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、モルホリン、ピペリジン等の有機アミン、アミノ酸との塩を挙げることができる。

25

また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、水和物やエタノール等

の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のうち、不飽和結合を有する化合物は 2 つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス体 (Z 体) の化合物またはトランス体 (E 体) の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。本発明
5 の化合物においてはトランス体 (E 体) の方が好ましい。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のうち、不斉炭素原子を有する化合物には R 配置および S 配置の 2 つの光学異性体が存在するが、本発明においては
10 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 10000 10005 10010 10015 10020 10025 10030 10035 10040 10045 10050 10055 10060 10065 10070 10075 10080 10085 10090 10095 10100 10105 10110 10115 10120 10125 10130 10135 10140 10145 10150 10155 10160 10165 10170 10175 10180 10185 10190 10195 10200 10205 10210 10215 10220 10225 10230 10235 10240 10245 10250 10255 10260 10265 10270 10275 10280 10285 10290 10295 10300 10305 10310 10315 10320 10325 10330 10335 10340 10345 10350 10355 10360 10365 10370 10375 10380 10385 10390 10395 10400 10405 10410 10415 10420 10425 10430 10435 10440 10445 10450 10455 10460 10465 10470 10475 10480 10485 10490 10495 10500 10505 10510 10515 10520 10525 10530 10535 10540 10545 10550 10555 10560 10565 10570 10575 10580 10585 10590 10595 10600 10605 10610 10615 10620 10625 10630 10635 10640 10645 10650 10655 10660 10665 10670 10675 10680 10685 10690 10695 10700 10705 10710 10715 10720 10725 10730 10735 10740 10745 10750 10755 10760 10765 10770 10775 10780 10785 10790 10795 10800 10805 10810 10815 10820 10825 10830 10835 10840 10845 10850 10855 10860 10865 10870 10875 10880 10885 10890 10895 10900 10905 10910 10915 10920 10925 10930 10935 10940 10945 10950 10955 10960 10965 10970 10975 10980 10985 10990 10995 11000 11005 11010 11015 11020 11025 11030 11035 11040 11045 11050 11055 11060 11065 11070 11075 11080 11085 11090 11095 11100 11105 11110 11115 11120 11125 11130 11135 11140 11145 11150 11155 11160 11165 11170 11175 11180 11185 11190 11195 11200 11205 11210 11215 11220 11225 11230 11235 11240 11245 11250 11255 11260 11265 11270 11275 11280 11285 11290 11295 11300 11305 11310 11315 11320 11325 11330 11335 11340 11345 11350 11355 11360 11365 11370 11375 11380 11385 11390 11395 11400 11405 11410 11415 11420 11425 11430 11435 11440 11445 11450 11455 11460 11465 11470 11475 11480 11485 11490 11495 11500 11505 11510 11515 11520 11525 11530 11535 11540 11545 11550 11555 11560 11565 11570 11575 11580 11585 11590 11595 11600 11605 11610 11615 11620 11625 11630 11635 11640 11645 11650 11655 11660 11665 11670 11675 11680 11685 11690 11695 11700 11705 11710 11715 11720 11725 11730 11735 11740 11745 11750 11755 11760 11765 11770 11775 11780 11785 11790 11795 11800 11805 11810 11815 11820 11825 11830 11835 11840 11845 11850 11855 1

5 , 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、(E)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、(E)-2-(3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル) ベンズアミド、(E)-N-[2-[ビス(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル]-2-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、(E)-4, 5-ジメトキシ-2-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、(E)-2-(3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ)-N-メチルベンズアミド、(E)-N-シクロヘキシルメチル-2-(3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、(E)-4, 5-ジメトキシ-2-(4-エトキシ-3-メトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、(E)-4, 5-ジメトキシ-2-(3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、2-(3, 4-ジメトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド、2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド、2-(3, 5-ジメトキシベンゾイルアミノ) ベンズアミド、15 (E)-2-(3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ)-N-(2-ジメチルアミノエチル) ベンズアミド、(E)-N-(2-ジメチルアミノエチル)-2-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド等の化合物およびそれらの薬理学的に許容される塩をあげることができる。

また、本発明の化合物において吸収性の良好な化合物としては、例えば、(E)-2-(3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、(E)-2-(2, 5-ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、(E)-2-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、(E)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、(E)-2-(3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル) ベンズアミド、(E)-4, 5-ジメトキシ-2-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、2-(3, 4-ジメトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド、2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド、(E)-2-(3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ)-N-(2-ジメチルアミノエチル) ベンズアミド塩20 25

酸塩、(E)-N-(2-ジメチルアミノエチル)-2-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド塩酸塩等の化合物をあげることができる。

5 本発明の化合物において特に好ましい化合物としては、(E)-2-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド、(E)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド、(E)-N-(2-ジメチルアミノエチル)-2-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド塩酸塩等の化合物をあげることができる。

10 本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、自然発症高血圧ラットの胸部大動脈血管平滑筋細胞を用いた *in vitro* の細胞増殖抑制試験において、概ね1~100 μ M程度の濃度で血管平滑筋増殖を50%阻害する活性を示した。一方、トラニラストは231 μ Mの濃度で同様に血管平滑筋増殖を50%阻害する活性を示すものであり、本発明の化合物は非常に強力な血管平滑筋増殖抑制作用を有するものである。

また、マウス血栓誘発股動脈新生内膜形成モデルを用いた *in vivo* の薬理試験において、本発明の化合物は優れた新生内膜形成抑制作用を示した。

20 このように、本発明の前記一般式(I)で表される化合物およびそれらの薬理的に許容される塩は優れた血管内膜細胞過剰増殖に対する阻害活性を有するものであり、血管内膜における細胞の過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤として非常に有用な化合物である。

25 血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患としては、例えば、経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)後の冠動脈の再狭窄、DCA(directional coronary atherectomy)後の再狭窄、ステント装着後の再狭窄、自家血管および人工血管移植後の再狭窄、動脈硬化症等を挙げることができる。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、トラニラストよりもはるかに低いLD₅₀値を有する非常に安全性の高い化合物であり、例えば、マウスを用い

た急性毒性試験において2-(3,4-ジメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミドは2000mg/kgの単回投与においても死亡例は認められず、特に異常も観察されなかった。

5 本発明の前記一般式(I)で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品組成物、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤などとして経口的あるいは非経口的に投与される。これらの医薬品組成物は一般の調剤において行われる製剤学的方法により、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いることにより調製することができる。

10 上記医薬品組成物のうち、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等においては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等は通常使用されるものを使用することができ、賦形剤としては、例えば、糖もしくは糖アルコールであるD-マンニトール、乳糖、白糖、澱粉もしくは澱粉誘導体である小麦澱粉、米澱粉、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、 α 化澱粉、部分 α 化澱粉、デキストリン、シクロデキストリン、
15 プルラン、ヒドロキシプロピルスターチ等、セルロースもしくはセルロース誘導体である結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等およびその他アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、カンテン、マクロゴール、ステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸アルミニウム、無機系賦形剤としては、リン酸水素カルシウム、
20 無水リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、リン酸カルシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、沈降炭酸カルシウム、軽質無水ケイ酸等を使用することができるが、これらは賦形剤として限定するものではなく崩壊剤または結合剤として用いることもできる。

25 崩壊剤としては、カルメロースカルシウム、カルメロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、トラガント、澱粉もしくは澱粉誘導体である小麦澱粉、米澱粉、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、 α 化澱粉、部分 α 化澱粉、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルスターチ等を使用することができるが、これらは崩

壊剤として限定するものではなく賦形剤として用いることもできる。

結合剤としては、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、澱粉もしくは澱粉誘導体である小麦澱粉、米澱粉、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、 α 化澱粉、部分 α 化澱粉、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルスターチ等を使用することができる。

滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、セタノール、ステアリン酸ポリオキシシル40、ロイシン、ラブリワックス、ラウリル硫酸ナトリウム、パラフィン、ポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステルおよび脂肪酸エステル等を使用することができるが、これらは滑沢剤として限定するものではなく賦形剤として用いることもできる。

錠剤については、乳糖、ショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタアクリル酸コポリマーまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のフィルムで被膜してもよい。

注射剤の希釈剤としては、例えば、蒸留水、生理食塩水、アルコール、グリセロール、ポリオール、植物油等を用いることができる。また、注射剤においては、希釈剤の他に、所望により、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等を添加してもよい。

その投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合いなどによって適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.1～1000mg、非経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.01～100mgの範囲内で、一回または数回に分けて投与される。

実施例

本発明の内容を以下の参考例および実施例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

5 参考例 1

(E) - 3 - イソプロポキシケイ皮酸イソプロピル

(E) - 3 - ヒドロキシケイ皮酸 (2 g) および炭酸カリウム (3.7 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (20 ml) 懸濁液にヨウ化イソプロピル (2.68 ml) を
10 加え 80 °C で 3 日間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液
を飽和重層水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮した。残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン) で分離精製
し、3 - イソプロポキシケイ皮酸イソプロピル (1.20 g) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm : 1.31 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.34 (d, J=6.1Hz, 6H), 4.5-4.65 (m, 1H),
15 5.05-5.2 (m, 1H), 6.39 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.8-7.3 (m, 4H), 7.62
(d, J=16.0Hz, 1H)

参考例 2

参考例 1 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

20 (E) - 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - エトキシケイ皮酸エチル

¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm : 1.25-1.5 (m, 6H), 3.87 (s, 6H), 4.09 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.27 (q,
J=7.1Hz, 2H), 6.35 (d, J=15.9Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 7.61 (d,
J=15.9Hz, 1H)

25

(E) - 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ケイ皮酸 2 - ヒ
ドロキシエチル

¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm : 3.7-4.45 (m, 14H), 6.41 (d, J=15.9Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 7.65

(d, J=15.9Hz, 1H)

参考例 3

(E) - 3 - イソプロポキシケイ皮酸

- 5 (E) - 3 - イソプロポキシケイ皮酸イソプロピル (1.1g) のエタノール (10ml) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム溶液 (5 ml) を加え室温で15時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え反応液を酸性にし酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、(E) - 3 - イソプロポキシケイ皮酸 (914mg) を得た。

- 10 ¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm : 1.36 (d, J=6.0Hz, 6H), 4.5-4.65 (m, 1H), 6.43 (d, J=16.0Hz, 1H),
6.9-7.4 (m, 4H), 7.75 (d, J=16.0Hz, 1H)

参考例 4

- 15 参考例 3 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E) - 3, 5 - ジメトキシ - 4 - エトキシケイ皮酸

¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm : 1.37 (t, J=7.1Hz, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.11 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.36
(d, J=15.9Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 7.71 (d, J=15.9Hz, 1H)

20

(E) - 3, 5 - ジメトキシ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ケイ皮酸

¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm : 3.7-3.8 (m, 2H), 3.91 (s, 6H), 4.1-4.25 (m, 2H), 6.37 (d, J=15.9
Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 7.70 (d, J=15.9Hz, 1H)

25

4 - エトキシ - 3 - メトキシフェニル酢酸

¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm : 1.45 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.08 (q,
J=7.0Hz, 2H), 6.7-6.9 (m, 3H)

参考例 5

(E) - 2 - エトキシカルボニルケイ皮酸 *tert* - ブチル

5 α - ブロモ安息香酸エチル (1.0g)、ヨウ化ナトリウム (720 mg) 及び臭化ニッケル (II) (190 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (10ml) に加え、140℃で4時間攪拌した。反応液にアクリル酸 *tert* - ブチル (0.7 ml)、パラジウム (0) ビス (ジベンジリデンアセトン) (23mg)、トリ - α - トリルホスフィン (530 mg) およびトリエチルアミン (0.67ml) を加えてさらに 140℃で3時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈して錯体をろ別し希酢酸溶液で洗浄した。溶媒を減圧留去した後、ジエチルエーテルを加え蒸留水で3回洗浄した。
10 。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン) で分離精製することにより、(E) - 2 - エトキシカルボニルケイ皮酸 *tert* - ブチル (676 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

15 δ ppm: 1.41 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.54 (s, 9H), 4.40 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.23 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.65 (m, 3H), 7.94 (dd, $J=7.8$, 1.4Hz, 1H), 8.31 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H)

参考例 6

(E) - 2 - エトキシカルボニルケイ皮酸

20 (E) - 2 - エトキシカルボニルケイ皮酸 *tert* - ブチル (538 mg) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に加え、40℃で30分攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に少量のジエチルエーテルを加え超音波で処理した後ろ取し、(E) - 2 - エトキシカルボニルケイ皮酸 (339 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz)

25 δ ppm: 1.34 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 4.34 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.43 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.95 (m, 4H), 8.23 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 12.4-12.65 (br, 1H)

参考例 7

α -シアノ-3, 4-ジメトキシケイ皮酸tert-ブチル

- 3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド (1.7 g) 及びシアノ酢酸tert-ブチル (2.0 g) のエタノール (30ml) 溶液に触媒量のピペリジンを加え、30分間加熱還流した。反応液に氷水を加え、析出物をろ取した後水洗し、 α -シアノ-3, 4-ジメトキシケイ皮酸tert-ブチル (2.23 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 1.52 (s, 9H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.17 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.21 (s, 1H)

10 参考例 8

α -シアノ-3, 4-ジメトキシケイ皮酸

- α -シアノ-3, 4-ジメトキシケイ皮酸tert-ブチル (1.01 g) に氷冷下トリフルオロ酢酸 (10ml) を加え室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣に水を加え、不溶物をろ取し、 α -シアノ-3, 4-ジメトキシケイ皮酸 (810mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.18 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H)

20 参考例 9

β -シアノ-3, 4-ジメトキシケイ皮酸

- 3, 4-ジメトキシフェニルアセトニトリル (5.0 g) およびグリオキシル酸 (3.9 g) のメタノール (60ml) 溶液に炭酸カリウム (9.7 g) を加え、2日間加熱還流した。冷却後、析出物をろ取し塩化メチレンおよびジエチルエーテルで洗浄後、水 (50ml) に溶解した。水溶液をジエチルエーテルで洗浄後、クエン酸水溶液を加え酸性にした。析出物をろ取した後水洗し、 β -シアノ-3, 4-ジメトキシケイ皮酸 (540mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 270MHz)

δ ppm : 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.6-7.8 (m, 4H)

参考例 10

(E) - 3, 4 - エチレンジオキシケイ皮酸

- 3, 4 - エチレンジオキシベンズアルデヒド (2.0 g) およびマロン酸 (1.5 g) のピリジン (20 ml) 溶液にピペリジン (24 μ l) を加え、20 時間加熱還流した。更にマロン酸 (7.5 g) を加え、20 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を 2 規定水酸化ナトリウム溶液に溶解した。水溶液を塩化メチレンで洗浄後、濃塩酸を加え酸性にした。析出物をろ取し、水およびヘキサンで洗浄し、(E) - 3, 4 - エチレンジオキシケイ皮酸 (1.48 g) を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

- δ ppm : 4.2-4.4 (m, 4H), 6.37 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 12.0-12.6 (br, 1H)

参考例 11

- (E) - 2 - (2 - カルボキシシンナモイルアミノ) 安息香酸

- (E) - 2 - (2 - エトキシカルボニルシンナモイル) アミノベンズアミド (510.8mg) の酢酸 (2 ml) 溶液に濃塩酸 (2 ml) を加えて、100 $^{\circ}\text{C}$ で 5 分間加熱した。溶媒を減圧留去し、残渣にエタノール (2 ml) および 1 規定水酸化ナトリウム溶液 (2 ml) を加えて、100 $^{\circ}\text{C}$ で 4 時間加熱した。反応液を 1 規定塩酸で酸性にし、析出物をろ取した後、ジエチルエーテルで洗浄し、(E) - 2 - (2 - カルボキシシンナモイルアミノ) 安息香酸 (144mg) を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

- δ ppm : 6.76 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.1-8.05 (m, 7H), 8.34 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 11.40 (brs, 1H), 13.0-14.0 (br, 2H)

25

参考例 12

(E) - 4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメトキシケイ皮酸

(E) - 3, 5 - ジメトキシ - 4 - ヒドロキシケイ皮酸 (365mg) の無水酢酸 (5 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (65 mg) を加え、100 $^{\circ}\text{C}$ で 20 分間加熱し

た。反応液を減圧濃縮し、残渣に2規定塩酸を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮し、(E)-4-アセトキシ-3, 5-ジメトキシケイ皮酸(334mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

5 δ ppm : 2.26 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 6.64 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.57 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 12.3-12.5 (br, 1H)

参考例 1 3

(E)-4-(2-アセトキシエトキシ)-3, 5-ジメトキシケイ皮酸

10 (E)-3, 5-ジメトキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ケイ皮酸(292mg)のピリジン(6 ml)溶液に無水酢酸(0.31ml)を加え室温で13時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/ジエチルエーテル=1/1)で分離精製し、(E)-4-(2-アセトキシエトキシ)-3, 5-ジメトキシケイ皮酸
15 (60mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz)

δ ppm : 2.09 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 4.2-4.4 (m, 4H), 6.36 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 6.78 (s, 2H), 7.70 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H)

20

参考例 1 4

2-アミノ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド

無水イサト酸(500 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(3 ml)溶液に4-ジメチルアミノピリジン(37mg)および3-フェニルプロピルアミン(436 mg)
25 を加え室温で1日間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、2-アミノ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド(760 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz)

δ ppm : 1.9-2.0 (m, 2H), 2.65-2.8 (m, 2H), 3.4-3.55 (m, 2H), 5.48 (brs,

2H), 5.98 (brs, 1H), 6.55-6.95 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 7H)

参考例 15

2-アミノ-N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ベンズアミド
5 エタノール (5 ml) に無水イサト酸 (1.0 g) 及び 2-(2-アミノエトキシ)
エタノール (645 mg) を加え、10分間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノー
ル=10/1) により分離精製し、2-アミノ-N-[2-(2-ヒドロキシエ
トキシ)エチル]ベンズアミド (1.32 g) を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm: 2.05-2.45 (br, 1H), 3.55-3.85 (m, 8H), 5.25-5.75 (br, 2H), 6.50-
6.75 (m, 3H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.35 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H)

参考例 16

15 実施例 15 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

2-アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm: 2.66 (t, J=5.1Hz, 1H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 2H), 5.50
(brs, 2H), 6.40-6.75 (m, 3H), 7.15-7.30 (m, 1H), 7.34(dd, J=7.9,
20 1.5Hz, 1H)

2-アミノ-N-(4-ヒドロキシブチル)ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm: 1.40-2.00 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.72 (t, J=6.0Hz, 2H),
25 5.30-5.70 (br, 2H), 6.34 (brs, 1H), 6.55-6.75 (m, 2H), 7.10-7.40
(m, 2H)

2-アミノ-N-(2-ジメチルアミノエチル)ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm : 2.26 (s, 6H), 2.50 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H), 5.54 (brs, 2H), 6.60-6.80 (m, 3H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.35(dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H)

5 2-アミノ-N-[2-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル]ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ ppm : 2.61 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.69 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.57 (t, J=5.0Hz, 4H), 5.41 (brs, 2H), 6.6-7.35 (m, 4H), 7.40 (dd, J=7.8, 1.3Hz, 1H)

参考例 17

(E)-2-(4-ジメチルアミノシンナモイルアミノ)安息香酸

15 N-カルボキシメチルカルボニルアントラニル酸 (5 g) および 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド (3.43 g) のトルエン (50ml) 溶液にピペリジン (2.22 ml) を加え、Dean-Starkトラップを付けて18時間加熱還流した。トルエンを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で分離精製した後、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄し、(E)-2-(4-ジメチルアミノシンナモイル)アミノ安息香酸 (1.14 g) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz)

δ ppm : 2.98 (s, 6H), 6.54 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.1-7.7 (m, 5H), 8.00 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 8.63(d, J=8.4Hz, 1H), 11.25 (s, 1H), 13.3-13.9 (br, 1H)

25 参考例 18

(E)-2-(4-ジメチルアミノスチリル)-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン

(E)-2-(4-ジメチルアミノシンナモイルアミノ)安息香酸 (500mg) を無水酢酸 (10ml) に溶かし、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、(E)

) - 2 - (4-ジメチルアミノスチリル) - 3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン (480mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ ppm : 3.04 (s, 6H), 6.56 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 6.65-7.85 (m, 8H), 8.19
5 (dd, $J=7.9$, 1.4Hz, 1H)

参考例 19

(E) - 6, 7-ジメトキシ-2-(3, 4-ジメトキシスチリル) - 3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン

10 4, 5-ジメトキシアントラニル酸 (435 mg) のピリジン (10ml) 溶液に (E) - 3, 4-ジメトキシケイ皮酸クロリド (500 mg) を加えて室温で2時間攪拌した後、無水酢酸 (642 mg) を加え室温で13時間攪拌した。反応液を水にあげ攪拌した後、析出物をろ取し、(E) - 6, 7-ジメトキシ-2-(3, 4-ジメトキシスチリル) - 3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン (635mg) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz)

δ ppm : 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.85 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.25-7.5 (m, 3H), 7.67 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H)

20 参考例 20

(E) - 6, 7-ジメトキシ-2-(3, 4, 5-トリメトキシスチリル) - 3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン

25 4, 5-ジメトキシアントラニル酸 (423 mg) のピリジン (5 ml) 溶液に (E) - 3, 4, 5-トリメトキシケイ皮酸クロリド (500 mg) を加え室温で1時間攪拌した後、無水酢酸 (510 mg) を加え室温で13時間攪拌した。反応液を水にあげ攪拌した後、析出物をろ取し、得られた析出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/ジエチルエーテル = 10/1) で分離精製し、(E) - 6, 7-ジメトキシ-2-(3, 4, 5-トリメトキシスチリル) - 3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン (562mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ ppm : 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.68 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 6.82 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.75 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H)

5

参考例 2 1

(E)-2-(2-カルボキシシチリル)-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン

10 (E)-2-(2-カルボキシシンナモイルアミノ)安息香酸 (70mg) をピリジン (1 ml) に溶かし、無水酢酸 (42.5 μl) を加え室温で3日間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性にし、析出物をろ取した後、1規定塩酸および水で洗浄し、(E)-2-(2-カルボキシシチリル)-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン (32.6mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz)

15 δ ppm : 6.92 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 7.5-8.2 (m, 8H), 8.53 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 13.33 (brs, 1H)

参考例 2 2

参考例 1 8 ~ 2 1 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

20 (E)-6, 7-ジメトキシ-2-(4-エトキシ-3-メトキシシチリル)-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz)

25 δ ppm : 1.34 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.06 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 6.83 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.20-7.5 (m, 3H), 7.66 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H)

(E)-2-(3, 4-ジメトキシシチリル)-6-メトキシ-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ ppm : 3.85-4.0 (m, 9H), 6.66 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.3Hz, 1H),
7.1-7.2 (m, 2H), 7.38 (dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.9Hz,
1H), 7.61 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.76 (d, J=16.0Hz, 1H)

5 (E) - 6 - アセトキシ - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシスチリル) - 3, 1
- ベンゾオキサジン - 4 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 2.32 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 7.05 (d, J=16.1Hz, 1H),
7.19 (s, 2H), 7.65-7.9 (m, 4H)

10

(E) - 8 - アセトキシ - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシスチリル) - 3, 1
- ベンゾオキサジン - 4 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz)

15 δ ppm : 2.47 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 6.67 (d, J=16.0Hz, 1H),
6.83 (s, 2H), 7.45-7.6 (m, 2H), 7.76 (d, J=16.0Hz, 1H), 8.12 (dd,
J=7.6, 1.7Hz, 1H)

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシスチリル) - 6 - メトキシ - 3, 1 - ベンゾ
オキサジン - 4 - オン

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz)

δ ppm : 3.92 (s, 3H), 3.936 (s, 3H), 3.938 (s, 3H), 6.66 (d, J=16.0Hz,
1H), 6.91 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.1-7.45 (m, 3H), 7.53 (d, J=8.9Hz,
1H), 7.61 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.76 (d, J=16.0Hz, 1H)

25 参考例 23

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - 5 - ヒドロキシ安息
香酸メチル

(E) - 3, 4 - ジメトキシケイ皮酸クロリド (147 mg) および 5 - ヒドロキ
シアントラニル酸メチル (100 mg) をピリジン (2 ml) に加え、80℃で5時間

加熱した。反応液を水にあげ攪拌した後、析出物をろ取した。得られた析出物を1規定塩酸及び水で洗浄し、(E)-2-(3,4-ジメトキシシンナモイルアミノ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチル(100mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz)

5 δ ppm: 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.78(d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H),
6.95-7.4 (m, 5H), 7.51 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H),
9.68 (brs, 1H), 10.42 (s, 1H)

実施例1

10 (E)-2-(3-エトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(化合物1)

(E)-3-エトキシケイ皮酸(448mg)のトルエン(2.5ml)懸濁液に塩化チオニル(826mg)および触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加えて、80℃で3時間加熱した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に2-アミノベンズアミド(314mg)およびピリジン(8ml)を加え、130℃で3時間加熱還流した。反応液を水にあげ攪拌した後、析出物をろ取した。得られた析出物を1規定塩酸、飽和重層水、水及びジエチルエーテルで順次洗浄し、(E)-2-(3-エトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(458mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

20 δ ppm: 1.4-1.5 (m, 3H), 4.08 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 6.48 (brs, 1H), 6.59 (d,
 $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.8-7.8 (m, 9H), 8.76 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 11.86
(brs, 1H)

実施例2

25 (E)-2-(3-イソプロポキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(化合物2)

(E)-3-イソプロポキシケイ皮酸(500mg)のトルエン(5ml)懸濁液に塩化チオニル(3ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド1滴を加え、80℃で30分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン(10ml)に溶かし、氷冷下2-アミノベンズアミド(693mg)を加え室温で5分間攪拌し

た。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、(E)-2-(3-イソプロポキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(738 mg)を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm: 1.28 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 4.65-4.8 (m, 1H), 6.83 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H),
6.9-7.9 (m, 9H), 8.30 (brs, 1H), 8.57 (dd, $J=8.4$, 1.0Hz, 1H),
11.85 (s, 1H)

10 実施例 3

(E)-2-(2-エトキシカルボニルシンナモイルアミノ)ベンズアミド(化合物3)

(E)-2-エトキシカルボニルケイ皮酸(295 mg)のトルエン(2 ml)溶液に塩化チオニル(195 μl)およびN,N-ジメチルホルムアミド1滴を加え、
15 50°Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をテトラヒドロフラン(1 ml)に溶解し、氷冷下で2-アミノベンズアミド(456 mg)のテトラヒドロフラン(1 ml)溶液に滴下した。室温で5分間攪拌した後、析出した塩をろ別して、溶媒を減圧留去した。残渣を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム溶液、蒸留水およびジエチルエーテルで順次洗浄し、(E)-2-(2-エトキシカルボニル
20 シンナモイルアミノ)ベンズアミド(418 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz)

δ ppm: 1.41 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 4.42 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 5.3-6.4 (br, 2H),
6.46 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.0-7.7 (m, 6H), 7.95 (dd, $J=7.9$, 1.2Hz, 1H), 8.44 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 8.82 (dd, $J=8.7$, 1.1Hz, 1H), 11.52
25 (s, 1H)

実施例 4

実施例1~3と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E)-2-(3,4-ジメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(化合物

4)

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.71 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 6.95-7.9
(m, 8H), 8.28 (brs, 1H), 8.59 (dd, $J=8.4$, 0.9Hz , 1H), 11.80
(s, 1H)

5

(E) - 2 - (2, 3-ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物
5)

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

10 δ ppm : 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.77 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 7.0-7.9
(m, 8H), 8.31 (brs, 1H), 8.57 (dd, $J=8.4$, 1.0Hz , 1H), 11.98
(s, 1H)

(E) - 2 - (3-ベンジルオキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物
15 6)

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 5.17 (s, 2H), 6.85 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.0-7.9 (m, 14H), 8.31
(brs, 1H), 8.5-8.65 (m, 1H), 11.88 (s, 1H)

20 (E) - 2 - (3-ブトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 7)

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 0.95 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.4-1.8 (m, 4H) 4.03 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H),
6.85 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 6.9-7.9 (m, 9H), 8.30 (brs, 1H), 8.57
(dd, $J=8.3$, 0.9Hz , 1H), 11.85 (s, 1H)

25

(E) - 2 - (4-メトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 8)

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 3.80 (s, 3H), 6.64 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.9-7.9 (m, 9H), 8.27
(brs, 1H), 8.57 (dd, $J=8.3$, 0.9Hz , 1H), 11.84 (s, 1H)

(E) - 2 - (4-エトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 9)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 1.34 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 4.08 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 6.63 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.9-7.85 (m, 9H) 8.27 (brs, 1H), 8.5-8.7 (m, 1H), 11.84 (s, 1H)

5

(E) - 2 - (3-シクロヘキシルメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 10)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 0.8-2.0 (m, 11H), 3.84 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 6.5-8.1 (m, 10H), 8.32 (brs, 1H), 8.57 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 11.85 (s, 1H)

10

(E) - 2 - (3-メトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 11)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 3.81 (s, 3H), 6.84 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 6.9-7.9 (m, 9H), 8.30 (brs, 1H), 8.57 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 11.87 (s, 1H)

15

(E) - 2 - (2, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 12)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz)

δ ppm : 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.2-6.2 (br, 2H), 6.46 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.51 (dd, $J=8.4$, 2.3Hz , 1H), 6.61 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.0-7.6 (m, 4H), 7.95 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 8.8-8.9 (m, 1H), 11.29 (brs, 1H)

20

25

(E) - 2 - (2, 5-ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 13)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 3.77 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.82 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 6.9-8.6 (m,

10H), 11.86 (s, 1H)

(E) - 2 - (3-ニトロシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 1 4)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

5 δ ppm : 7.0-8.7 (m, 12H), 11.89 (s, 1H)

(E) - 2 - (4-メチルシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 1 5)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

10 δ ppm : 2.33 (s, 3H), 6.73 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.1-7.9 (m, 9H), 8.29(brs, 1H), 8.57 (dd, $J=8.3$, 0.9Hz, 1H), 11.89 (s, 1H)

(E) - 2 - (3-エトキシ-4-メトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 1 6)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

15 δ ppm : 1.35 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.09 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 6.70 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.9-7.9 (m, 8H), 8.29 (brs, 1H), 8.58 (dd, $J=8.4$, 1.0Hz, 1H), 11.78 (s, 1H)

(E) - 2 - (4-エトキシ-3-メトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 1 7)

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 1.33 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.05 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 6.71 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.9-8.4 (m, 9H), 8.59 (dd, $J=8.4$, 1.0Hz, 1H), 11.80 (s, 1H)

25

(E) - 2 - (4-シアノシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 1 8)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 7.03 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.1-8.4 (m, 10H), 8.57 (dd, $J=8.3$, 0.9Hz, 1H), 11.95 (s, 1H)

(E) - N - ブチル - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 19)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

5 δ ppm : 0.98 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.3-1.8 (m, 4H), 3.46 (td, $J=7.1$, 5.7Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.28 (brs, 1H), 6.48 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.0-7.6 (m, 5H), 7.68 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 8.75 (dd, $J=8.4$, 0.9Hz, 1H), 11.30 (s, 1H)

10 (E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (3 - フェニルプロピル) ベンズアミド (化合物 20)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

15 δ ppm : 1.95-2.05 (m, 2H), 2.76 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.28 (brs, 1H), 6.47 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.8-7.55 (m, 11H), 7.67 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 8.65-8.8 (m, 1H), 11.29 (s, 1H)

(E) - 2 - (2 - エトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 21)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

20 δ ppm : 1.50 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 4.12 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 6.26 (brs, 1H), 6.73 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 6.8-7.8 (m, 8H), 8.03 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 8.79 (dd, $J=8.4$, 0.8Hz, 1H), 11.71 (s, 1H)

(E) - 2 - (3 - クロロシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 22)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz)

25 δ ppm : 6.95 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.0-8.6 (m, 11H), 11.88 (s, 1H)

(E) - 2 - (3 - フルオロシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 23)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz)

δ ppm : 6.93 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.1-7.95 (m, 9H), 8.32 (brs, 1H), 8.58

(dd, J=8.3, 0.9Hz, 1H), 11.91 (s, 1H)

(E) - 2 - (2 - メトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 2 4)

¹H - NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

5 δ ppm : 3.88 (s, 3H), 6.76 (d, J=15.7Hz, 1H), 6.9-7.9 (m, 9H) 8.30 (brs, 1H), 8.58 (dd, J=8.3, 0.9Hz, 1H), 11.92 (s, 1H)

(E) - 2 - (2, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 2 5)

10 ¹H - NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 3.77 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.68(d, J=15.6Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.0-7.9 (m, 6H), 8.28 (brs, 1H), 8.58 (d, J=8.3Hz, 1H), 11.75 (s, 1H)

15 (E) - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 2 6)

¹H - NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 3.69 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 6.83 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.07(s, 2H), 7.1-8.7 (m, 7H), 11.80 (s, 1H)

20

(E) - 2 - シンナモイルアミノベンズアミド (化合物 2 7)

¹H - NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 6.80 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.1-7.9 (m, 10H), 8.28 (brs, 1H), 8.57 (dd, J=8.4, 0.9Hz, 1H), 11.91 (s, 1H)

25

(E) - 2 - (4 - クロロシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 2 8)

¹H - NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 6.85 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.0-7.9 (m, 9H), 8.28 (brs, 1H), 8.57 (d, J=7.8Hz, 1H), 11.90 (s, 1H)

(E) - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 2 9)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ ppm : 3.98 (s, 3H), 6.09 (brs, 1H), 6.58 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H), 6.9-8.2
5 (m, 8H)

(E) - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 3 0)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz)

10 δ ppm : 6.20 (s, 2H), 6.80 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H),
7.2-8.0 (m, 7H), 8.39 (brs, 1H), 8.70 (dd, $J=8.4$, 1.0Hz, 1H),
11.94 (s, 1H)

(E) - 2 - (2, 3, 4 - トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 3 1)

15

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz)

δ ppm : 3.77 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.68(d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H),
6.89 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.05-8.4 (m, 7H), 8.59 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H),
11.93 (s, 1H)

20

(E) - 2 - (3, 5 - ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 3 2)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz)

δ ppm : 3.80 (s, 6H), 6.45-7.9 (m, 9H), 8.30 (brs, 1H), 8.57(d, $J=7.6\text{Hz}$,
25 1H), 11.83 (s, 1H)

(E) - 2 - (4 - アセチルシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 3 3)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz)

δ ppm : 2.60 (s, 3H), 6.96 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 7.1-7.85 (m, 5H), 7.87

(d, J=8.4Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.28 (brs, 1H), 8.57
(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.94 (s, 1H)

5 (E) - 2 - (4 - メチルスルホニルシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 3 4)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 3.24 (s, 3H), 7.01 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.1-7.85 (m, 5H), 7.95
(d, J=8.6Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.28 (brs, 1H), 8.56
(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.94 (s, 1H)

10

(E) - 2 - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - エトキシシンナモイルアミノ) ベンズ
アミド (化合物 3 5)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz)

15 δ ppm : 1.37 (t, J=7.1Hz, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.10 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.45
-6.45 (br, 2H), 6.51 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.05-7.6
(m, 3H), 7.65 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.82 (dd, J=8.8, 1.1Hz, 1H),
11.44 (s, 1H)

2 - (3 - フェニルプロピオロイルアミノ) ベンズアミド (化合物 3 6)

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 7.1-8.5 (m, 11H), 12.39 (brs, 1H)

(E) - 2 - (2, 4, 6 - トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 3 7)

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 6.31 (s, 2H), 6.78 (d, J=15.8Hz, 1H),
7.05-7.85 (m, 4H), 7.91 (d, J=15.8Hz, 1H), 8.27 (brs, 1H), 8.60
(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.86 (s, 1H)

(E) - 2 - (3, 4 - エチレンジオキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 38)

¹H - NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

5 δ ppm : 4.2-4.4 (m, 4H), 6.65 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.4Hz, 1H),
 7.1-7.9 (m, 7H), 8.29 (brs, 1H), 8.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 11.81
 (s, 1H)

実施例 5

10 (E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ジメチル
 アミノエチル) ベンズアミド (化合物 39)

 2 - アミノ - N - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンズアミド (500mg) をテ
 トラヒドロフラン (10ml) に溶かし、トリエチルアミン (370 μl) 次いで (E)
 - 3, 4 - ジメトキシケイ皮酸クロリド (600 mg) を加え室温で 15 時間攪拌
15 した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで
 乾燥後減圧下で濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で分離精製し、(E) - 2 - (3, 4 - ジメ
 トキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンズアミド
 (416 mg) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz)

20 δ ppm : 2.28 (s, 6H), 2.55 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.92
 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.49 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.3Hz,
 1H), 7.00-7.20 (m, 4H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.69 (d, J=15.5Hz,
 1H), 8.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 11.48 (s, 1H)

25 実施例 6

 実施例 5 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

 (E) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - 2 - (4 - エトキシ - 3 - メトキ
 シンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 40)

¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm : 1.49 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.55 (t, J=5.9Hz, 2H),
3.45-3.6 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.15 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.49 (d,
J=15.5Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95-7.6 (m, 6H), 7.68 (d,
J=15.5Hz, 1H), 8.79 (d, J=8.7Hz, 1H), 11.47 (s, 1H)

5

(E) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシ
シンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 4 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

10 δ ppm : 2.29 (s, 6H), 2.56 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.88 (s,
3H), 3.92 (s, 6H), 6.53 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.05-
7.6 (m, 4H), 7.65 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.78(d, J=8.3Hz, 1H), 11.51
(s, 1H)

15 (E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - [2 - (2 - ヒ
ドロキシエトキシ) エチル] ベンズアミド (化合物 4 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

20 δ ppm : 3.05-3.15 (m, 1H), 3.60-3.85 (m, 8H), 3.93 (s, 3H), 3.97(s, 3H),
6.43 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.95-7.05(m, 1H),
7.12 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 7.35-7.50(m,
3H), 7.69 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 11.15(s, 1H)

(E) - N - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] - 2 - (3, 4, 5 -
トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 4 3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

25 δ ppm : 2.90-3.00 (m, 1H), 3.60-3.85 (m, 8H), 3.89 (s, 3H), 3.93(s, 6H),
6.48 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.95-7.05 (m, 1H), 7.25-
7.55 (m, 3H), 7.66 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.55-8.65 (m, 1H), 11.21
(s, 1H)

(E) - 2 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシシンナモイルアミノ) - N - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] ベンズアミド (化合物 44)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

5 δ ppm : 1.49 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.85-3.00 (br, 1H), 3.60-3.85 (m, 8H),
 3.95(s, 3H), 4.15 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.43 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.87
 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.95-7.5 (m, 6H), 7.68 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.59
 (d, J=8.3Hz, 1H), 11.16 (s, 1H)

10 (E) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシシン
 ナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 45)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

15 δ ppm : 2.37 (t, J=5.0Hz, 1H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 11H),
 6.50 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.85-6.95 (m, 1H), 7.00-
 7.15 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.65 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.65-
 8.75 (m, 1H), 11.26 (s, 1H)

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシ
エチル) ベンズアミド (化合物 46)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

20 δ ppm : 2.40-2.65 (br, 1H), 3.60-3.95 (m, 7H), 3.96 (s, 3H), 6.45 (d,
 J=15.5Hz, 1H), 6.80-7.20 (m, 5H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.68 (d,
 J=15.5Hz, 1H), 8.6-8.75 (m, 1H), 11.20 (s, 1H)

25 (E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (4 - ヒドロキシ
 ブチル) ベンズアミド (化合物 47)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 1.40-1.70 (m, 4H), 3.20-3.50 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.84(s, 3H),
 4.40 (t, J=5.1Hz, 1H), 6.75 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4Hz,
 1H), 7.10-7.60 (m, 5H), 7.75 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 8.55 (dd,

$J=8.4, 1.0\text{Hz}, 1\text{H}), 8.70-8.80 (\text{m}, 1\text{H}), 11.49 (\text{s}, 1\text{H})$

(E) - N - (4 - ヒドロキシブチル) - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシシン
ナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 48)

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz)

δ ppm : 1.40-1.70 (m, 4H), 3.20-3.50 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.85(s, 6H),
4.41 (t, $J=5.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.85(d, $J=15.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.08(s, 2H), 7.10-
7.60 (m, 3H), 7.75 (dd, $J=7.9, 1.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.55 (dd, $J=8.4, 1.0$
Hz, 1H), 8.70-8.85 (m, 1H), 11.52 (s, 1H)

10

(E) - 2 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシシンナモイルアミノ) - N - (2
- ヒドロキシエチル) ベンズアミド (化合物 49)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

15 δ ppm : 1.52 (t, $J=7.0\text{Hz}, 3\text{H}$), 2.44 (t, $J=5.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.55-3.70 (m, 2H),
3.80-4.00 (m, 5H), 4.17 (q, $J=7.0\text{Hz}, 2\text{H}$), 6.44(d, $J=15.5\text{Hz}, 1\text{H}$),
6.80-7.20 (m, 5H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.67 (d, $J=15.5\text{Hz}, 1\text{H}$),
8.65-8.75 (m, 1H), 11.20 (s, 1H)

20 (E) - N - [2 - [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチル] - 2 - (3,
4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 50)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

25 δ ppm : 2.45-3.65 (m, 12H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.46 (d, $J=15.5$
Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.95-7.45 (m, 4H), 7.54 (dd,
 $J=7.8, 1.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.67 (d, $J=15.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.05(t, $J=5.3\text{Hz}, 1\text{H}$),
8.47 (d, $J=8.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 11.11 (s, 1H)

(E) - N - [2 - [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチル] - 2 - (3,
4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 51)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

5 δ ppm : 2.56 (t, J=4.6Hz, 4H), 2.69 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.45-3.65 (m, 6H),
3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 6.51 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.81(s, 2H),
6.95-7.5 (m, 2H), 7.55 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.65(d, J=15.5Hz,
1H), 8.04 (t, J=5.3Hz, 1H), 8.50 (dd, J=8.3, 0.8Hz, 1H), 11.18
(s, 1H)

実施例 7

2 - (α -シアノー 3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 5 2)

10 α -シアノー 3, 4-ジメトキシケイ皮酸 (200mg) のトルエン (3 ml) 溶液
に氷冷下オキザリルクロリド (0.44ml) と触媒量の N, N-ジメチルホルムアミ
ドを加え、氷冷下 1 時間攪拌した。反応液を室温下に減圧濃縮し、残渣に 2-ア
ミノベンズアミド (120mg) およびピリジン (3 ml) を加え室温で 5 時間攪拌し
た。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、析出物をろ取した後、クエン酸水溶
15 液、水及びジエチルエーテルで順次洗浄し、2 - (α -シアノー 3, 4-ジメト
キシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (170mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

20 δ ppm : 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.1-8.0 (m, 7H), 8.33 (s, 1H), 8.39
(brs, 1H), 8.57 (dd, J=8.4, 0.9Hz, 1H), 12.86 (s, 1H)

実施例 8

実施例 7 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

2 - (β -シアノー 3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 5 3)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz)

δ ppm : 3.95 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.4-5.8 (br, 1H), 6.1-6.5 (br, 1H),
6.9-7.7 (m, 7H), 8.90 (dd, J=8.9, 1.1Hz, 1H), 11.76 (s, 1H)

実施例 9

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N, N - ジメチルベンズアミド (化合物 5 4)

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシスチリル) - 3, 1 - ベンゾオキサジン-4 - オン (100mg) およびジメチルアミン塩酸塩 (80mg) にピリジン (1 ml) およびトリエチルアミン (0.13ml) を加え、115℃で18時間加熱した。反応液に2規定塩酸を加え酸性溶液とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N, N - ジメチルベンズアミド (95mg) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm : 3.0-3.25 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.8-7.8 (m, 7H), 8.39 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H)

実施例 1 0

(E) - 2 - (4 - ジメチルアミノシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 5 5)

(E) - 2 - (4 - ジメチルアミノスチリル) - 3, 1 - ベンゾオキサジン-4 - オンをメタノール (5 ml) および塩化メチレン (5 ml) の混合溶媒に溶かし、28%アンモニア水 (2 ml) を加え50℃で10分間加熱した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を塩化メチレンで洗浄し、(E) - 2 - (4 - ジメチルアミノシンナモイルアミノ) ベンズアミド (24mg) を得た。

¹H - NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 2.98 (s, 6H), 6.46 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.05-7.6 (m, 5H), 7.70 (brs, 1H), 7.80 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.27 (brs, 1H), 8.59 (d, J=8.1Hz, 1H), 11.79 (s, 1H)

実施例 1 1

(E) - 4, 5 - ジメトキシ - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド (化合物 5 6)

(E) - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - (3, 4 - ジメトキシスチリル) - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に 2 - アミノエタノール (50mg) を加え室温で 2 4 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に塩化メチレンおよびジエチルエーテルを加えて結晶化させ、ろ取した結晶をジエチルエーテルで洗浄し、(E) - 4, 5 - ジメトキシ - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド (87mg) を得た。

¹H - NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 3.3-3.45 (m, 2H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.80 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.71 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 3H), 7.51 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.67 (t, J=5.5Hz, 1H), 11.96 (s, 1H)

実施例 1 2

(E) - 4, 5 - ジメトキシ - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 5 7)

(E) - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシスチリル) - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (562 mg) を 2 8 % アンモニア水 (50ml) に加え、室温で 7 時間攪拌した。析出物をろ取し、水、塩化メチレン/メタノールの混合溶媒及び塩化メチレンで順次洗浄し、(E) - 4, 5 - ジメトキシ - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (302 mg) を得た。

¹H - NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 3.70 (s, 3H), 3.75-3.95 (m, 12H), 6.78 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.45-7.65 (m, 2H), 8.21 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.24 (s, 1H)

実施例 1 3

実施例 9 ~ 1 2 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - メチルベンズアミド (化合物 58)

^1H - NMR (CDCl₃, 400MHz)

5 δ ppm : 3.03 (d, J=4.9Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.38 (brs, 1H), 6.49 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.8-7.6 (m, 6H), 7.69 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.74 (d, J=8.3Hz, 1H), 11.30 (s, 1H)

(E) - N - シクロヘキシルメチル - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 59)

10 ^1H - NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 0.8-1.8 (m, 11H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.74 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.9-7.8 (m, 7H), 8.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.7-8.8 (m, 1H), 11.44 (s, 1H)

15 (E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - ヒドロキシベンズアミド (化合物 60)

^1H - NMR (CDCl₃, 400MHz)

20 δ ppm : 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.68 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.85-7.85 (m, 7H), 8.22 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H)

(E) - 4, 5 - ジメトキシ - 2 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ヒドロキエチル) ベンズアミド (化合物 61)

^1H - NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

25 δ ppm : 1.33 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.2-3.6 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.05 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.7-4.9 (m, 1H), 6.70 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.1-7.4 (m, 3H), 7.51 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.6-8.75 (m, 1H), 11.95 (s, 1H)

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ヒドロキ

シエチル) - 5 - メトキシベンズアミド (化合物 6 2)

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz)

5 δ ppm : 3.2-3.6 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.80
(t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H),
7.05-7.45 (m, 4H), 7.50 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 8.35-8.8 (m, 2H),
11.09 (s, 1H)

(E) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ)
10) ベンズアミド (化合物 6 3)

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 3.69 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 6.79 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.85-7.2 (m,
4H), 7.48 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 7.60 (brs, 1H), 8.15 (brs, 1H), 8.29
(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 9.53 (brs, 1H), 11.14 (s, 1H)

15 (E) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ)
) ベンズアミド (化合物 6 4)

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 6.9-7.6 (m, 8H), 7.90 (brs, 1H),
9.80-9.95 (br, 1H), 10.50-10.65 (br, 1H)

20

(E) - 4, 5 - ジメトキシ - 2 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシシンナモイル
アミノ) ベンズアミド (化合物 6 5)

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz)

25 δ ppm : 1.34 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 3H),
4.05 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 6.67 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8.4\text{Hz}$,
1H), 7.1-7.65 (m, 5H), 8.22 (brs, 1H), 8.44 (s, 1H), 12.23 (s,
1H)

(E) - 4, 5 - ジメトキシ - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ)

ベンズアミド (化合物 66)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 3.65-4.05 (m, 12H), 6.68 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.7 (m, 5H), 8.15-8.25 (br, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.23 (s, 1H)

5

(E)-2-(3,4-ジメトキシシンナモイルアミノ)-5-メトキシベンズアミド (化合物 67)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz)

δ ppm : 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.56 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.4 (m, 4H), 7.64 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 8.54 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H)

10

実施例 14

15 (E)-2-(2-カルボキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド (化合物 68)

(E)-2-(2-カルボキシスチリル)-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン (20mg) を氷冷下 28%アンモニア水 (1ml) に加え 10分間攪拌した。反応液に 1規定塩酸を加えて酸性にし、析出物をろ取した後水洗し、(E)-2-(2-カルボキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド (21mg) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 6.69 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.95 (m, 8H), 8.25-8.40 (m, 2H), 8.59 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 11.95 (s, 1H), 13.24 (brs, 1H)

25 実施例 15

(E)-2-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド (化合物 69)

(E)-4-アセトキシ-3,5-ジメトキシケイ皮酸 (70mg) のトルエン (1ml) 溶液に塩化チオニル ($38\mu\text{l}$) および N,N-ジメチルホルムアミド 1滴

を加え、80℃で30分間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣にピリジン（1 ml）および2-アミノベンズアミド（43mg）を加え、115℃で10分間加熱した。溶媒を減圧留去し、残渣に2規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）で分離精製し、得られた（E）-2-（4-アセトキシ-3,5-ジメトキシシンナモイルアミノ）ベンズアミドにメタノール（1 ml）および炭酸カリウム（36mg）を加えて室温で5分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した後残渣を分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）で分離精製し、（E）-2-（3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイルアミノ）ベンズアミド（7 mg）を得た。

¹H-NMR（DMSO-d₆, 400MHz）

δ ppm: 3.84 (s, 6H), 6.71 (d, J=15.3Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.1-7.85 (m, 5H), 8.32 (brs, 1H), 8.61 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.90 (brs, 1H), 11.78 (s, 1H)

実施例 16

2-〔3,5-ジメトキシ-4-（2-ヒドロキシエトキシ）シンナモイルアミノ〕ベンズアミド（化合物70）

（E）-4-（2-アセトキシエトキシ）-3,5-ジメトキシケイ皮酸（57 mg）のトルエン（1 ml）溶液に塩化チオニル（40 μl）及び触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加え80℃で1時間加熱した後、溶媒を減圧留去した。残渣にピリジン（1 ml）および2-アミノベンズアミド（25mg）を加えて130℃で2時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノール（0.5 ml）に溶かし、炭酸カリウム（17mg）を加え、室温で1時間攪拌した後、1規定塩酸（0.5 ml）を加え、溶媒を減圧留去した。残渣を水及びジエチルエーテルで洗浄後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：塩化メチレン／ジエチルエーテル

／メタノール＝10／10／1）で分離精製し、2－〔3，5－ジメトキシ－4－（2－ヒドロキシエトキシ）シンナモイルアミノ〕ベンズアミド（5mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 400MHz)

5 δ ppm : 3.7-3.85 (m, 2H), 3.94 (s, 6H), 4.1-4.25 (m, 2H), 6.57 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.86 (s, 2H), 7.1-7.6 (m, 2H), 7.61 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J=7.9$, 1.4Hz, 1H), 8.69 (dd, $J=8.4$, 0.9Hz, 1H)

実施例 17

10 2－〔3－（3，4－ジメトキシフェニル）プロピオニルアミノ〕ベンズアミド（化合物 7 1）

（E）－2－（3，4－ジメトキシシンナモイルアミノ）ベンズアミド（300mg）及び10％パラジウム炭素（30mg）にメタノール（10ml）を加え、水素気流下室温常圧下に18時間反応させた。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、2－〔3－（3，4－ジメトキシフェニル）プロピオニルアミノ〕ベンズアミド（289mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

20 δ ppm : 2.70 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.01 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.4-6.3 (br, 2H), 6.7-7.55 (m, 6H), 8.64 (dd, $J=8.8$, 1.1Hz, 1H), 11.11 (s, 1H)

実施例 18

実施例 17 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

25 2－〔3－（4－メトキシフェニル）プロピオニルアミノ〕ベンズアミド（化合物 7 2）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ ppm : 2.69 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 3.01 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.4-6.5 (br, 2H), 6.75-7.6 (m, 7H), 8.65 (dd, $J=8.8$, 1.1 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H)

2-〔3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロピオニルアミノ〕ベンズ
アミド (化合物 73)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz)

5 δ ppm: 2.6-2.95 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 6.57 (s, 2H), 7.0-
7.95 (m, 4H), 8.25 (brs, 1H), 8.46 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 11.70 (s,
1H)

実施例 19

2-(3-エトキシフェニルアセチルアミノ)ベンズアミド (化合物 74)

10 3-エトキシフェニル酢酸 (500mg) に塩化チオニル (5 ml) 及びN, N-ジ
メチルホルムアミド 1 滴を加え、80°Cで30分間攪拌した。反応液にトルエンを加
え減圧下で濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (10ml) に溶かし、氷冷下2-ア
ミノベンズアミド (830 mg) を加え室温で20分間攪拌した。反応液に水を加え酢
15 酸エチルで抽出し、1規定塩酸、飽和重層水および飽和食塩水で順次洗浄し、無
水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、2-(3-エトキシフェニルアセチル
アミノ)ベンズアミド (780 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz)

20 δ ppm: 1.32 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.01 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H),
6.7-7.8 (m, 8H), 8.23 (s, 1H), 8.44 (dd, $J=8.4, 1.0\text{Hz}$, 1H),
11.74 (s, 1H)

実施例 20

2-(4-クロロフェニルアセチルアミノ)ベンズアミド (化合物 75)

25 4-クロロフェニル酢酸 (500 mg) のトルエン (5 ml) 懸濁液に塩化チオニル
(3 ml) およびN, N-ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、80°Cで30分間攪拌し
た。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (10ml) に溶かし、氷
冷下2-アミノベンズアミド (840 mg) を加え室温で5分間攪拌した。反応液に
水を加え酢酸エチルで抽出し、1規定塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で順次
洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、2-(4-クロロフェニル

アセチルアミノ) ベンズアミド (807 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 3.72 (s, 2H), 7.0-7.85 (m, 8H), 8.23 (brs, 1H), 8.42 (dd, $J=8.4$, 1.0Hz, 1H), 11.72 (s, 1H)

5

実施例 21

実施例 19 ~ 20 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

2 - (3, 4 - ジメトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 76)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz)

δ ppm : 3.68 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.9-6.3 (br, 2H), 6.8-7.1 (m, 4H), 7.4-7.6 (m, 2H), 8.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 11.19 (s, 1H)

15 2 - (4 - エトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 77)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 1.31 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.99 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.0-7.8 (m, 6H), 8.22 (brs, 1H), 8.44 (dd, $J=8.4$, 1.0Hz, 1H), 11.71 (s, 1H)

20

2 - (2 - メトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 78)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz)

δ ppm : 3.75 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.2-6.4 (br, 2H), 6.8-7.6 (m, 7H), 8.5-8.7 (m, 1H), 10.87 (brs, 1H)

25

2 - (2, 5 - ジメトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 79)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz)

δ ppm : 3.72 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.3-6.3 (br, 2H),

6.8-7.55 (m, 6H), 8.61 (dd, J=8.8, 1.1Hz, 1H), 10.90 (brs, 1H)

2 - (3-メトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 0)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

5 δ ppm : 3.71 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.7-6.5 (br, 2H), 6.8-7.6 (m, 7H),
 8.63 (dd, J=8.8, 1.1Hz, 1H), 11.18 (brs, 1H)

2 - (3, 5-ジメトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 1)
)

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm : 3.67 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 5.6-6.3 (br, 2H), 6.40 (t, J=2.2Hz,
 1H), 6.54 (d, J=2.2Hz, 2H), 7.0-7.55 (m, 3H), 8.6-8.7 (m, 1H),
 11.19 (brs, 1H)

15 2 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 2)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 3.62 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 6.67 (s, 2H), 7.0-7.8
 (m, 4H), 8.21 (brs, 1H), 8.43 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 11.63 (s,
20 1H)

2 - (2-クロロフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 3)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 3.85 (s, 2H), 7.0-7.85 (m, 8H), 8.21 (brs, 1H), 8.46 (dd, J=8.4,
25 0.9Hz, 1H), 11.74 (s, 1H)

2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 4)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 3.60 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 6.7-8.5 (m, 9H), 11.67 (s, 1H)

2 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 5)

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ ppm : 1.42 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.08 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 6.2-7.7 (m, 8H), 8.69 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 11.20 (s, 1H)

10 実施例 2 2

2 - (3 - エトキシベンゾイルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 6)

3 - エトキシ安息香酸 (600 mg) に塩化チオニル (6 ml) 及び N, N - ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、80℃で30分間攪拌した。反応液にトルエンを加え減圧濃縮し、残渣を氷冷下ピリジン (6 ml) に溶かし 2 - アミノベンズアミド (5 15 40mg) を加え80℃で10分間攪拌した後、更に 130℃で30分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、1 規定塩酸、飽和重層水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、2 - (3 - エトキシベンゾイルアミノ) ベンズアミド (917 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz)

20 δ ppm : 1.37 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 4.11 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.1-8.05 (m, 8H), 8.43 (brs, 1H), 8.70 (dd, $J=8.4$, 1.1Hz, 1H), 12.96 (s, 1H)

実施例 2 3

実施例 2 2 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

25 2 - (3, 5 - ジメトキシベンゾイルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 7)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz)

δ ppm : 3.83 (s, 6H), 6.76 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 7.15-8.0 (m, 4H), 8.43 (brs, 1H), 8.69 (dd, $J=8.4$, 1.1Hz, 1H), 12.96 (s, 1H)

2 - (3, 4 - ジメトキシベンゾイルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 8)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz)

δ ppm : 3.85 (s, 6H), 7.1-8.5 (m, 8H), 8.70 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 12.90

5 (s, 1H)

2 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 9)
)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

10 δ ppm : 3.76 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 7.1-8.05 (m, 6H), 8.45 (brs, 1H),

8.70 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 13.04 (s, 1H)

実施例 2 4

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - 5 - ヒドロキシベン
15 ズアミド (化合物 9 0)

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - 5 - ヒドロキシ安息
香酸メチル (100 mg) の飽和アンモニアメタノール溶液 (25ml) にシアン化ナ
トリウム (1.4 mg) を加え、封管中 40 °C で 2 日間加熱した。溶媒を減圧留去し
た後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : クロロホルム/
20 メタノール = 10 / 1) により分離精製し、(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシ
シンナモイルアミノ) - 5 - ヒドロキシベンズアミド (28mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm : 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.68 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.85-7.25

(m, 4H), 7.33 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.57 (brs,

25 1H), 8.12 (brs, 1H), 8.27 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 9.4-9.65 (br, 1H),

11.11 (s, 1H)

実施例 2 5

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ジメチル

アミノエチル) ベンズアミド塩酸塩 (化合物 9 1)

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンズアミド (100mg) をエタノール (1 ml) に溶かし、1 規定塩酸 (1 ml) を加え室温で 5 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンズアミド塩酸塩 (109mg) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm : 2.88 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 8H), 6.48 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.05-7.20 (m, 3H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.67 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.0, 1.3 Hz, 1H), 8.70-8.80 (m, 1H), 8.98 (t, J=5.6Hz, 1H), 11.60 (s, 1H), 12.10-12.25 (br, 1H)

実施例 2 6

実施例 2 5 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - 2 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド塩酸塩 (化合物 9 2)

¹H - NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 1.33 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.2-3.75 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.05 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.74 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.9-9.1 (m, 9H), 9.95-10.15 (br, 1H), 11.27 (s, 1H)

(E) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド塩酸塩 (化合物 9 3)

¹H - NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 2.83 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.15-3.75 (m, 7H), 3.84 (s, 6H), 6.86 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.0-7.25 (m, 3H), 7.5-9.15 (m, 5H), 10.05-10.25 (br, 1H), 11.30 (s, 1H)

実施例 27

血管平滑筋細胞増殖抑制試験

自然発症高血圧ラット（SHR）胸部大動脈血管平滑筋細胞を explant
法にて分離し、96ウェルプレートに5000細胞／ウェルずつ加え、37℃、
5 95%空気、5%炭酸ガスの条件下、10%ウシ胎児血清含有DMEM培養液中
で3日間培養した。3日後に各ウェルの培養液を被験化合物を含有させたDMEM
培養液に交換し、トリチウム標識したチミジンを加え、24時間培養した。培
養後、DNA分画に取り込まれた放射活性を測定し、細胞増殖活性の指標とした
。なお、被験化合物の増殖抑制活性は無処置群に対し、50%阻害を示す濃度（
10 IC₅₀）で表した。その結果は以下の表の通りである。

化合物	50%阻害活性濃度(IC ₅₀ , μM)
1	2
2	14
3	46
4	27
5	5
6	9
7	86
9	5
11	9
12	3
13	3
16	5
17	5
19	5
20	7
21	30

5

10

15

20

25

化合物	50%阻害活性濃度(IC ₅₀ , μ M)
22	30
23	39
24	8
25	6
26	7
30	9
31	54
32	80
33	78
35	61
37	100
38	58
39	55
42	69
43	44
44	58
45	34
46	58
47	60
48	42
49	42
50	71
51	28
52	117
53	56
55	65
56	44

5

10

15

20

25

化合物	50%阻害活性濃度(IC ₅₀ , μM)
57	9
58	15
59	4
60	36
61	45
62	89
63	46
64	96
65	12
66	13
67	57
69	55
70	34
71	54
72	71
74	42
76	38
78	87
79	78
80	45
81	109
82	85
83	81
85	114
86	44
87	6
88	33

化合物	50%阻害活性濃度(IC ₅₀ , μ M)
89	59
90	89
91	64
92	59
93	48
トラニラスト	231

10 実施例28

新生内膜形成抑制試験

15 生体位における被験化合物の評価はマウス血栓誘発股動脈新生内膜形成モデルを用いた。被験化合物は0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウムに懸濁させ、3週間1日1回経口投与した。最終投与後、組織固定を行い、股動脈を摘出した。摘出組織の連続切片を作製し、血栓形成により誘発、形成された新生内膜部の面積を測定した。なお、被験化合物の新生内膜形成抑制活性は無処置群に対し、50%阻害を示す用量(ID₅₀)で表した。その結果は以下の表の通りである。

化合物	50%阻害用量 (ID ₅₀ , mg/kg)
4	1
17	1
トラニラスト	100

25 実施例29

急性毒性試験

雄性ICR系マウスを4時間絶食し、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウムに懸濁した2-(3,4-ジメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミドを300、1000、2000mg/kg経口投与し、死亡の有無を検討した

ところ、2000 mg/kg 投与群においても死亡例は認められず、特に異常も発生しなかった。

処方例 1

5 細粒

主薬	100 mg
乳糖	600 mg
トウモロコシ澱粉	265 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30 mg
ステアリン酸カルシウム	5 mg
(合計 1000 mg)	

処方例 2

カプセル

主薬	100 mg
15 結晶セルロース	50 mg
カルメロースカルシウム	13 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
ステアリン酸カルシウム	3 mg
(合計 170 mg)	

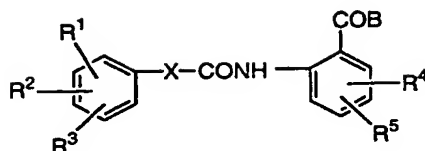
20

25

請求の範囲

1. 一般式

5



10

15

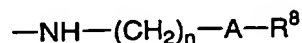
〔式中の R^1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、 X はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結合であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 B は一般式

20



(式中の R^6 及び R^7 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である) で表される基、一般式

25



〔式中の A は単結合、一般式



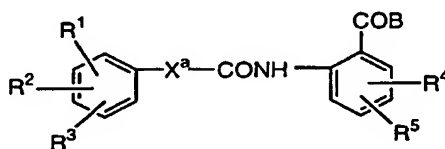
(式中の m は 2 ～ 6 の整数である) で表される基または一般式



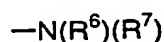
- 5 (式中の R^9 は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、 p は 2 ～ 6 の整数である) で表される基であり、 R^8 は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 n は 2 ～ 6 の整数である
 10] で表される基またはヒドロキシアミノ基である] で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

2. 一般式

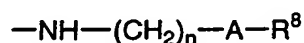
15



- [式中の R^1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキ
 20 ルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、 R^2 および R^3 は同じでも異なっ
 25 ていてもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、 X^a はビニレン基またはメチレン基であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なっている
 それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 B は一般式



(式中の R^6 及び R^7 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である)で表される基、一般式

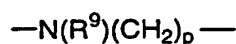


5

[式中のAは単結合、一般式



10 (式中のmは2～6の整数である)で表される基または一般式

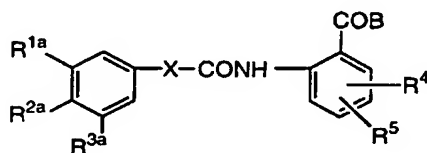


15 (式中の R^9 は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、 p は2～6の整数である)で表される基であり、 R^8 は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 n は2～6の整数である]で表される基またはヒドロキシアミノ基である]で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理的に許容される塩を有効成分として含有

20 する請求項1記載の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

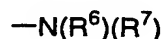
3. 一般式

25



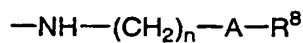
[式中の R^{1a} は水素原子または低級アルコキシ基であり、 R^{2a} および R^{3a} は同じでも異なってもよく、それぞれ低級アルコキシ基であり、Xはシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結

合であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、Bは一般式



5

(式中の R^6 及び R^7 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である) で表される基、一般式



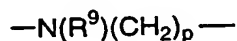
10

[式中の A は単結合、一般式



15

(式中の m は 2 ～ 6 の整数である) で表される基または一般式

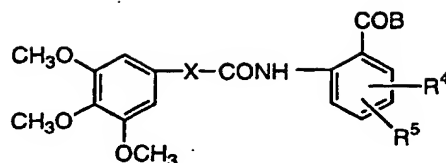


20

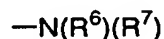
(式中の R^9 は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、 p は 2 ～ 6 の整数である) で表される基であり、 R^8 は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 n は 2 ～ 6 の整数である] で表される基またはヒドロキシアミノ基である] で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項 1 記載の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

25

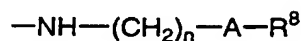
4. 一般式



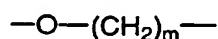
〔式中のXはシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結合であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、Bは一般式



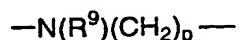
(式中の R^6 及び R^7 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である) で表される基、一般式



〔式中のAは単結合、一般式



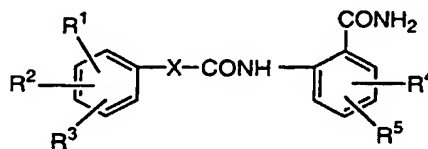
(式中のmは2～6の整数である) で表される基または一般式



(式中の R^9 は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、pは2～6の整数である) で表される基であり、 R^8 は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、nは2～6の整数である

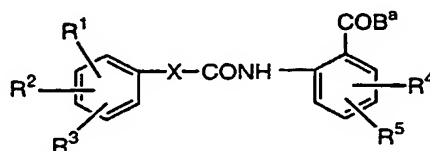
〕で表される基またはヒドロキシアミノ基である〕で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項 3 記載の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

5. 一般式



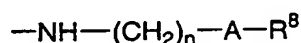
- (式中の R^1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、 X はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結合であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基である) で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項 1 記載の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

6. 一般式



(式中の R^1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコ

キシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキ
 ルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたは
 ジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル
 5 基または低級アルキルスルホニル基であり、 R^2 および R^3 は同じでも異なっ
 てもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一
 緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、 X はシアノ基
 を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または
 単結合であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原
 10 子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、
 B^* は一般式



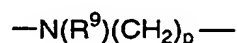
〔式中の A は単結合、一般式

15



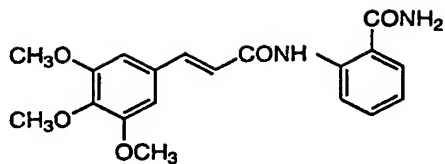
(式中の m は 2 ～ 6 の整数である) で表される基または一般式

20



(式中の R^9 は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまた
 はジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、
 p は 2 ～ 6 の整数である) で表される基であり、 R^8 は水酸基、低級アルキル基
 25 でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 n は 2 ～ 6 の整数である
 } で表される基である} で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体または
 それらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項 1 記載の血管
 内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

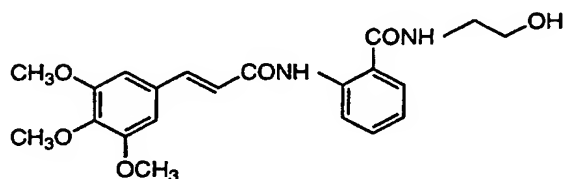
7. 式



5

で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体を有効成分として含有する請求項 2、4 または 5 記載の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

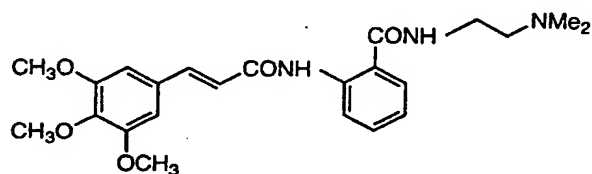
10 8. 式



15 で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体を有効成分として含有する請求項 2、4 または 6 記載の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

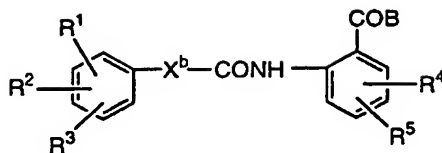
9. 式

20



25 で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項 2、4 または 6 記載の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

10. 一般式

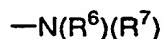


5

〔式中の R¹ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、R² および R³ は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、X^b はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基またはメチレン基であり、R⁴ および R⁵ は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、B は一般式

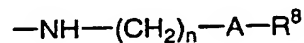
10

15



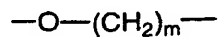
（式中の R⁶ 及び R⁷ は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である）で表される基、一般式

20



〔式中の A は単結合、一般式

25



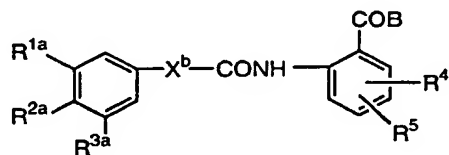
（式中の m は 2 ～ 6 の整数である）で表される基または一般式



(式中の R^9 は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、 p は2～6の整数である) で表される基であり、 R^9 は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 n は2～6の整数である) で表される基またはヒドロキシアミノ基であり、但し、 R^1 、 R^2 および R^3 が同時に水素原子である場合は、 X^b がメチレン基かつ R^6 および R^7 が水素原子ではなく、また、 X^b がビニレン基、 n が2または3、 A が単結合かつ R^8 がジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基ではない) で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬。

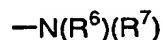
11. 一般式

15



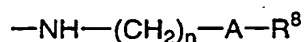
20

[式中の R^{1a} 、 R^{2a} および R^{3a} は同じでも異なってもよく、それぞれ低級アルコキシ基であり、 X^b はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基またはメチレン基であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 B は一般式



25

(式中の R^6 及び R^7 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である) で表される基、一般式



〔式中の A は単結合、一般式



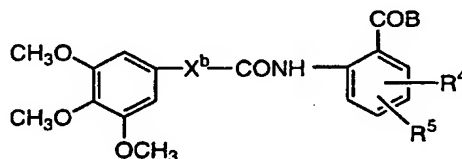
5 (式中の m は 2 ～ 6 の整数である) で表される基または一般式



(式中の R^9 は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、
10 p は 2 ～ 6 の整数である) で表される基であり、 R^8 は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 n は 2 ～ 6 の整数である
〕で表される基またはヒドロキシアミノ基である〕で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

15

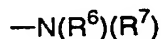
12. 一般式



20

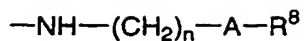
〔式中の X^b はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基またはメチレン基であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、B は一般式

25



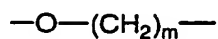
(式中の R^6 及び R^7 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である) で表される

一般式



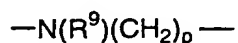
〔式中の A は単結合、一般式

5



(式中の m は 2 ～ 6 の整数である) で表される基または一般式

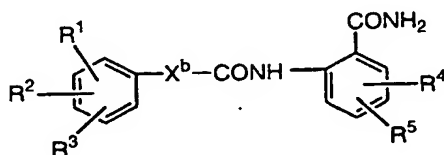
10



(式中の R^9 は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、 p は 2 ～ 6 の整数である) で表される基であり、 R^8 は水酸基、低級アルキル基
15 でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 n は 2 ～ 6 の整数である) で表される基またはヒドロキシアミノ基である) で表される請求項 11 記載の 2-アシルアミノベンズアミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

13. 一般式

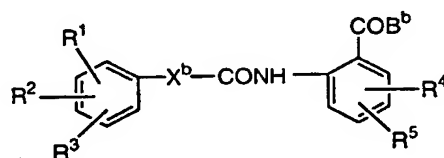
20



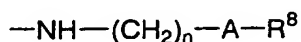
(式中の R^1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一
25

緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、 X^b はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基またはメチレン基であり、 R^4 及び R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、但し、 R^1 、 R^2 および R^3 のうち 1 つが水素原子である場合、他方は同時に水素原子またはメトキシ基ではない) で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

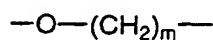
14. 一般式



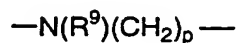
〔式中の R^1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、 X^b はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基またはメチレン基であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 B^b は一般式



〔式中の A は単結合、一般式



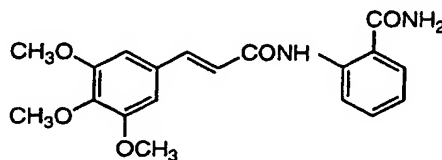
(式中の m は2～6の整数である)で表される基または一般式



- 5 (式中の R^9 は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、 p は2～6の整数である)で表される基であり、 R^8 は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 n は2～6の整数である)
 10 }で表される基またはヒドロキシアミノ基であり、但し、 R^1 、 R^2 および R^3 が同時に水素原子であり、 X^b がビニレン基である場合は、 n が2または3、 A が単結合かつ R^8 がジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基ではない)で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体及びそれらの薬理的に許容される塩。

15. 式

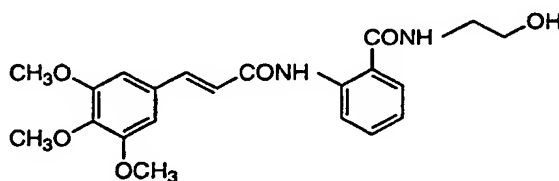
15



- 20 で表される請求項12または13記載の2-アシルアミノベンズアミド誘導体。

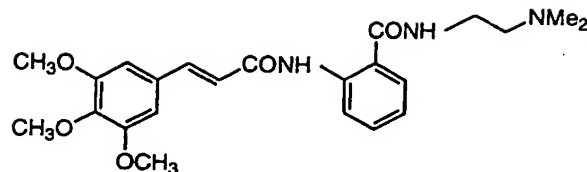
16. 式

25



で表される請求項12または14記載の2-アシルアミノベンズアミド誘導体。

17. 式

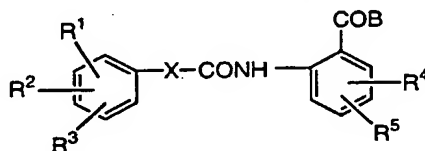


5

で表される請求項12または14記載の2-アシルアミノベンズアミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

18. 一般式

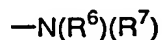
10



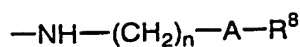
15

〔式中の R^1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者と一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、 X はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結合であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 B は一般式

20

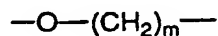


（式中の R^6 及び R^7 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である）で表される基、一般式

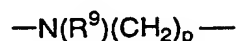


〔式中の A は単結合、一般式

5



(式中の m は 2 ～ 6 の整数である) で表される基または一般式



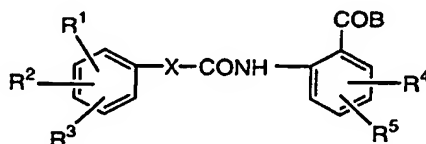
10

(式中の R^9 は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、 p は 2 ～ 6 の整数である) で表される基であり、 R^8 は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 n は 2 ～ 6 の整数である
 〕で表される基またはヒドロキシアミノ基である〕で表される 2-アシルアミノ
 ベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を投与することによ
 る血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療方法。

15

19. 血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療用の製剤の製造の
 ための、一般式

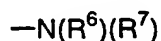
20



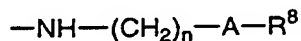
25

〔式中の R^1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル

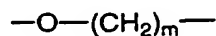
- 基または低級アルキルスルホニル基であり、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者と一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、 X はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結合であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 B は一般式



- 10 (式中の R^6 及び R^7 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である) で表される基、一般式



- 15 [式中の A は単結合、一般式



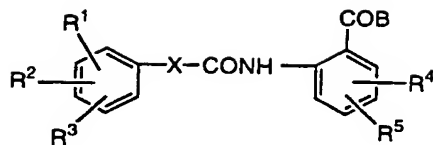
(式中の m は 2 ～ 6 の整数である) で表される基または一般式

20



- (式中の R^9 は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、 p は 2 ～ 6 の整数である) で表される基であり、 R^8 は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 n は 2 ～ 6 の整数である] で表される基またはヒドロキシアミノ基である] で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の使用。

20. 一般式

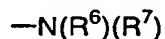


5

〔式中の R^1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、 X はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結合であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 B は一般式

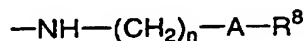
10

15



〔式中の R^6 及び R^7 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である〕で表される基、一般式

20



〔式中の A は単結合、一般式

25



〔式中の m は2～6の整数である〕で表される基または一般式



（式中の R^9 は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、
5 p は 2 ～ 6 の整数である）で表される基であり、 R^8 は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 n は 2 ～ 6 の整数である
〕で表される基またはヒドロキシアミノ基である〕で表される 2-アシルアミノ
ベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の血管内膜細胞過剰
増殖に起因する疾患の予防および治療剤としての使用。

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02415

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07C237/42, A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07C237/42, A61K31/165

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 64-26543, A (Maruko Seiyaku K.K.), January 27, 1989 (27. 01. 89), Claim; page 2, upper left column, lines 12 to 14 (Family: none)	10 1-9, 11-17, 19
X	JP, 61-36273, A (Mitsubishi Yuka Yakuhin K.K.), February 20, 1986 (20. 02. 86), Page 15, upper left column	14
A	& EP, 169537, A & DK, 8503396, A & HU, T39166, A & US, 4668682, A & DE, 3575132, G & CA, 1266266, A	1-13, 15-17, 19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 21, 1996 (21. 11. 96)

Date of mailing of the international search report

December 10, 1996 (10. 12. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02415

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18, 20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 18 pertains to methods for prevention and treatment while Claim 20 pertains to the use of specific compounds as a preventive and remedy for specific diseases, and therefore these Claims are considered to pertain to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy. Thus Claims 18 and 20
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02415

Continuation of Box No. I of continuation of first sheet (1)

relate to subject matters which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁶ C07C237/42, A61K31/165		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁶ C07C237/42, A61K31/165		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 64-26543, A (マルコ製菓株式会社)	10
A	27. 1月. 1989 (27. 01. 89) 特許請求の範囲, 第2頁左上欄第12-14行 (ファミリーなし)	1-9, 11-17, 19
X	JP, 61-36273, A (三菱油化薬品株式会社)	14
A	20. 2月. 1986 (20. 02. 86) 第15頁左上欄 &EP, 169537, A &DK, 8503396, A &HU, T39166, A &US, 4668682, A &DE, 3575132, G &CA, 1266266, A	1-13, 15-17, 19
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 21. 11. 96	国際調査報告の発送日 10.12.96	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 今村 玲英子 印	4 H 9547
電話番号 03-3581-1101 内線 3444		

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項(PCT第17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18, 20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲18は、予防および治療方法であり、請求の範囲20は、特定化合物の特定疾患の予防および治療剤としての使用であって、ともに手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法であると考えられる。したがって、請求の範囲18及び20は、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。